

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. Th. Bücher

Metabolitgehalte und Metabolitverhältnisse im Myometrium, Myom und graviden Myometrium des Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Karl Kaminski
aus Gerdauen/Ostpr.

Marburg 1966

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. Th. Bücher

Metabolitgehalte und Metabolitverhältnisse im Myometrium, Myom und graviden Myometrium des Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Karl Kaminski

aus Gerdauen/Ostpr.

Marburg 1966

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 7. 7. 1966

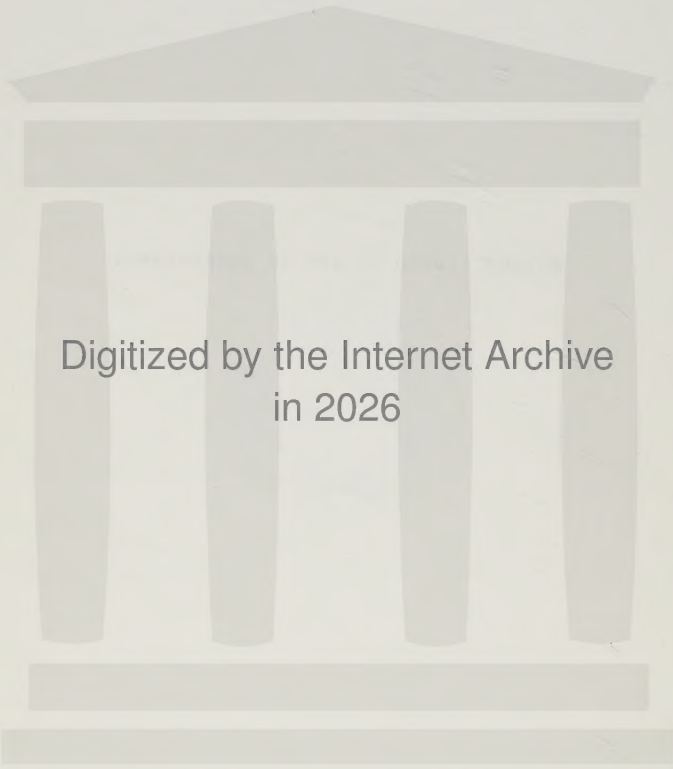
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. O. Braun - Falco

Referent: Prof. Dr. H. Schmitz

Correferent: Prof. Dr. W. Schmid

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

=====

	<u>Seite</u>
I. <u>Verwendete Abkürzungen</u>	
II. <u>Einleitung</u>	1
III. <u>Methodik</u>	10
1. Vorhergehende Untersuchungen auf energiereiche Phosphate im tierischen und menschlichen Myometrium	10
2. Prinzip der Methode	12
3. Anwendung der Methode und Reaktionen - folgen zur Bestimmung der Substrate:....	14
a) ATP und CP	14
b) Creatin	15
c) ADP und AMP	15
d) Pyruvat	16
e) Lactat	16
4. Weitere Aufarbeitung des Gewebes	18
5. Beschreibung der Versuche mit genauer Angabe der Zusammensetzung der folgenden Teste:	20
a) ATP und CP	22
b) Creatin	22
c) ADP und AMP	23
d) Pyruvat	24
e) Lactat	24
IV. <u>Ergebnisse</u>	25

	<u>Seite:</u>
V. <u>Diskussion</u>	27
1. Ergebnisse anderer Arbeiten über Untersuchungen von Uterus - muskulatur	27
2. Ergebnisse anderer Arbeiten über Untersuchungen tierischer querge - streifter Muskulatur	29
3. Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit	31
a) Vergleich des normalen Myometriums mit der quergestr. Muskulatur	31
b) Vergleich des normalen Myometriums mit dem Myom	31
c) Vergleich des normalen Myometriums mit dem graviden Myometrium	32
VI. <u>Zusammenfassung</u>	37
VII. <u>Ergebnisse in Tabellen</u>	38
VIII. <u>Kurven einiger Testansätze</u>	43
IX. <u>Legenden zu den Kurven</u>	50
X. <u>Literaturverzeichnis</u>	52
XI. <u>Verzeichnis der akademischen Lehrer</u>	63
XII. <u>Lebenslauf</u>	62

I. Verwendete Abkürzungen:

=====

ATP	= Adenosin - 5' - triphosphat
ADP	= Adenosin - 5' - diphosphat
AMP	= Adenosin - 5' - monophosphat
DPNH + H ⁺	= reduziertes Diphosphopyridinnucleotid
DPN ⁺	= oxydiertes Diphosphopyridinnucleotid
TPNH + H ⁺	= reduziertes Triphosphopyridinnucleotid
TPN ⁺	= oxydiertes Triphosphopyridinnucleotid
MgCl ₂	= Magnesiumchlorid
ZF	= Zwischenferment = G-6-PDH (= glucose - 6 - Phosphatdehydrogenase)
HK	= Hexokinase
CPK	= Creatinphosphatkinase
PEP	= Phosphoenolpyruvat
PK	= Pyruvatkinase
LDH	= Lactatdehydrogenase
MK	= Myokinase
CP	= Creatinphosphat
Cr	= Creatin
G-6-P	= Glucose-6-Phosphat
BTS	= Brenztraubensäure
α-KGS	= α-Ketoglutarsäure
Co-A	= Coenzym - A (= CoA - SH)
GTP	= Guanosin - 5' - triphosphat
GDP	= Guanosin - 5' - diphosphat
ITP	= Inosin - 5' - triphosphat
UTP	= Uridin - 5' - triphosphat
CTP	= Cytidin - 5' - triphosphat
1,3-di-PGS	= 1,3-di-Phosphoglycerinsäure
3-PGS	= 3-Phosphoglycerinsäure
TRAP	= Triäthanolaminpuffer
EDTA	= Äthylendiaminotetraacetat
P _O	= anorganisches Phosphat

II. E i n l e i t u n g

=====

Beweglichkeit ist eines der grundlegenden Charakteristika des lebenden Organismus. Sie wird hervorgerufen durch Kontraktions- und Relaxationsvorgänge bestimmter Zellen. Im Muskelgewebe hat die Fähigkeit, sich in der Längsrichtung zusammenzuziehen und wieder zu erschlaffen, einen besonders hohen Entfaltungsgrad erreicht. Dementsprechend muß die Muskelfaser eine hochdifferenzierte Zelle sein.

Die Zellen der glatten Muskulatur sind meist spindelförmig oder bandartig und werden der Länge nach von feinen, glatten Fibrillen durchzogen.

Die quergestreifte Muskulaturfaser ist von einer Hülle, dem Sarkolemm, umgeben, das das undifferenzierte Sarkoplasma, die in Längs - richtung verlaufenden, stark ausdifferenzierten Myofibrillen und ferner zahlreiche wandständige

Kerne umschließt. Die Myofibrillen sind abwechselnd hell und dunkel segmentiert. Die dunklen Segmente werden als doppelbrechende, anisotrope A-Banden, die hellen als isotrope, nur wenig doppelbrechende I-Banden bezeichnet. Die I-Abschnitte werden durch Z-Linien unterteilt. Das Fach zwischen zwei Z-Linien wird Sarkomer genannt. Die Doppelbrechung im A-Bereich ist bedingt durch dicke Myosin-Filamente. Im I-Bereich sind dünnere Actin-Filamente, die in den A-Abschnitt hinein - laufen, im Zentrum aber fehlen (H-Abschnitt) und von einem, im einzelnen noch unbekannten, leicht dehnbaren S-Filament miteinander verbunden werden. (vgl. Abb. 1); (s. Anm.). Die dünnen Actin-Filamente sind so angeordnet, daß je sechs von ihnen ein dickes Myosin-Filament umgeben.

In der glatten Muskulatur sind die Fibrillen bisher nur relativ wenig untersucht. An ihrem Aufbau sind aber auch Actin und Myosin beteiligt. Beide Proteine lassen sich z. B. aus dem Uterus - muskel des Warmblüters extrahieren (10). Die Summe von Myosin und Actomyosin im nichtgraviden menschlichen Uterus beträgt $\frac{1}{3}$ derer im mensch - lichen quergestreiften Muskel. Das Verhältnis von Myosin zu Actomyosin entspricht der quergestreiften Muskulatur (11). Die Trennung der beiden Proteine gelingt allerdings wesentlich schwerer als beim quergestreiften Muskel.

Die Kontraktilität ist an das Strukturelement des Muskels, die Myofibrille, gebunden. Die Energie, die die Muskelzelle zur Kontraktion bringt,

Anm.: Die Abbildungen finden sich am Schluß der Arbeit zusammengestellt.

stammt letzten Endes aus der Oxydation der Nahrungsstoffe.

Da bei Muskelarbeit der respiratorische Quotient nahe bei 1 liegt (39), ist dies ein Zeichen dafür, daß vorwiegend Kohlenhydrate oxydiert werden. Da der Muskel außerdem auch unter anaeroben Bedingungen arbeiten kann - isolierter Froschmuskel kann in reiner Stickstoffatmosphäre 400 - 500 Zuckungen ausführen (23) -, ist dies ein weiterer Beweis dafür, daß die Energie dann aus der sauerstoffunabhängigen Glykolyse stammen muß. Das glykolytische Fermentsystem ist im Muskel außerordentlich gut entwickelt (3). Die Glykolyse ist also der Hauptenergielieferant für die Muskelkontraktion.

Die aus der Glykolyse gewonnene Energie in Form von ATP (s. Anm.) kann der Muskel dann zur Kontraktion verwenden. Aber auch andere Nucleosid - triphosphate, wie besonders ITP, auch GTP, UTP und CTP haben die gleiche qualitative Wirkung, wenn sie auch in sehr viel geringerer Konzentration vorhanden sind (38, 12, 18, 47). ITP ist nach ATP das wirksamste Nucleosidtriphosphat (36).

Aus dem ATP und den anderen Nucleosidtri - phosphaten liefert aber erst die hydrolytische Abspaltung der energiereichen Phosphatbindungen die zur Kontraktion der Myofibrillen und damit auch die zur Leistung mechanischer Arbeit notwendige Energie. Bei der hydrolytischen ATP - Spaltung geht ATP unter Abspaltung von anorganischem Phosphat in

Anm.: Die Abkürzungen sind vor der Einleitung angegeben.

ADP über:



Diese Reaktion wird durch das ATP - spaltende Ferment des Muskels, die Myofibrillen - ATPase, beschleunigt. Ihr Anteil an der ATP - Spaltung beträgt 80 % (35). Sie ist mit dem Myosin identisch (14).

An Modellen hat man nachweisen können, daß die hydrolytische Spaltung des ATP die letzte energieliefernde Stufe für die mechanische Kontraktion ist. Modelle dieser Art sind:

1. Fadenmodelle (56, 57)
2. Fasermmodelle (56, 57)
3. Fibrillenmodelle (56, 57).

A. Weber hat gezeigt, daß Modell- und Muskelkontraktion auf denselben chemischen Elementarvorgang zurückzuführen sind (55). Folgende, zwischen Modell und Muskel bestehende Analogien rechtfertigen diese Annahme:

1. Es wird an den Modellen der Arbeitszyklus getreu imitiert.
2. Sobald man einer Modellfaser aus Kaninchenmuskel ATP zusetzt, entwickelt sie bei 18 Grad C Spannungen bis zu 4 kg/cm^2 (56). Das entspricht auch der Größenordnung der maximalen Spannung des Warmblütermuskels.
3. Nur bei der vitalen und bei der Modellkontraktion findet sich das " Release - Recovery - Phänomen ", welches besagt, daß bei plötzlicher Entdehnung während einer isometrischen Kontraktion die Spannung nach einem anfänglichen Abfall wieder ansteigt (56, 39).

Es besteht also kein Zweifel, daß es sich bei

den Modellkontraktionen um die Isolierung des beinahe unveränderten Arbeitszyklus handelt, und man ist daher berechtigt, Ergebnisse aus Modellversuchen auf den in vivo - Muskel zu übertragen.

An Modellen hat man gefunden, daß das ATP nicht nur die Energiequelle der Kontraktion, sondern auch die Verkürzungssubstanz selbst ist. Die Spaltung des ATP, also die Energiefreisetzung, bewirkt allein noch keine Formänderung der Actomyosinteilchen. H. H. Weber (56) hat gezeigt, daß das ATP in Gegenwart von Mg - Ionen an SH - Gruppen des L - Myosins gebunden wird, selbst also Reaktionspartner ist und dadurch eine Dissoziation des gelösten Actomyosins bewirkt. Wenn Actomyosinlösungen Ca - Ionen, aber keine Mg - Ionen enthalten, spalten sie das ATP auch, aber ohne das Actomyosin zu dissoziieren, da die Bindung des ATP an die SH - Gruppen des L - Myosins nur bei Anwesenheit von Mg - Ionen möglich ist. Die Affinität der SH - Gruppen des L - Myosins ist zu $\text{Actin} \ll \text{ATP} \ll \text{SH}$ - Komplexbildner (z. B. Salyrgan) (56).

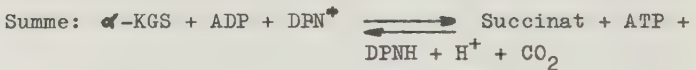
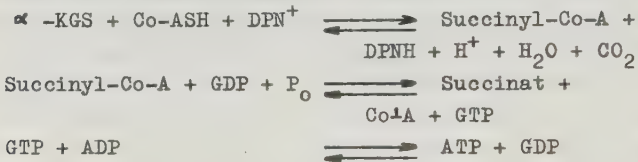
Die Kontraktion aller Arten von Actomyosinmodellen ist mit einer Zunahme des Proteingehaltes von 2 auf 30 bis 50 % und mit einer deutlichen Abnahme des Wassergehaltes verknüpft (27). Trotz - dem beruht die Modellkontraktion aber nicht bloß auf Wasserverlust; denn die Fäden werden nicht nur kürzer, sondern auch breiter (48).

Obwohl durch die hydrolytische ATP - Spaltung die Energie für die mechanische Arbeit geliefert wird, hat man immer wieder zeigen können, daß unter normalen Bedingungen der ATP - Gehalt konstant bleibt. Es müssen also den ATP - verbrauchenden

sofort ATP - bildende Prozesse gegenüberstehen, um ein Fließgleichgewicht aufrechtzuerhalten. Dieser ATP - Nachschub wird durch folgende Energie - reservoires geleistet:

1. Über den aeroben Weg des Zitronensäurezyklus und der Atmungskettenphosphorylierung, der in den Sarkomeren oder Mitochondrien nahe den A - Abschnitten im quergestreiften Muskel statt - findet (35).

2. Über die Substratphosphorylierung:



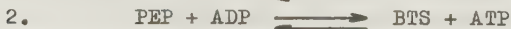
3. Über folgende anaerobe Wege:

- a) Creatinphosphatspaltung nach der Gleichung:

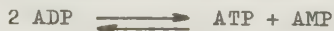


CP wird als das wichtigste Energiereserve - becken des Muskels betrachtet (30, 29).

- b) An zwei Stellen der Glykolyse:



- c) Engelhardt'sche Reaktion (1942) = Myokinase - Reaktion = ADP - Disproportionierung:



Nach (24) muß man bei dem direkt bestimmten Gesamt - ATP des Muskels zwei Anteile unterscheiden:

1. Einen kleineren, maximal 15 % betragenden Anteil, der an den Reaktionen des energieliefernden Stoffwechsels und an der Energieübertragung

beim Kontraktionsvorgang beteiligt ist. Er entzieht sich wegen seiner geringen Menge der direkten Messung und läßt sich nur über das mit ihm im Gleichgewicht stehende CP / Cr - System bestimmen.

2. Einen sehr viel größeren aber wenig reaktiven Anteil, dem die Weichmacherwirkung des ATP zukommt; denn beim Auftreten von Kontrakturen (z. B. Erstickungskontraktur, rigor mortis) erhält man ein Absinken des Gesamt - ATP. Dieser überwiegende Teil ist an der energetischen Transformation unbeteiligt und mit dem Energie - Sammelbecken des Creatinphosphates nicht verbunden.

Die beiden Funktionen des Adenosintriphosphates werden also von " verschieden lokalisierten (compartmentierten) " ATP - Systemen ausgelöst.

Obwohl man sich mit Hilfe der Modelle relativ durchsichtige Vorstellungen schaffen konnte, ist man bisher doch noch nicht in der Lage, eine allgemeingültige Muskelkontraktionstheorie auf - zustellen. Alle Theorien über die Transformation chemisch gebundener in mechanische Energie haben bis heute noch überwiegend den Charakter von Arbeitshypothesen. Von den überaus zahlreichen Kontraktionstheorien seien nur die folgenden erwähnt:

1. Faltungsmechanismus nach Astbury (2):

Voraussetzung für diese Theorie ist die Annahme, daß das Actin in zwei Formen vorkommt: Einer G - Form aus kugeligen, globulären Molekülen und einer F - Form aus langgestreckten, fibrillären Molekülen. Beide Formen können sich reversibel ineinander umwandeln. Bei der

Kontraktion geht Actin von der G - Form in die F - Form über, während das Myosin einen Zustand starker Faltung (sog. Superkontraktion) annimmt (s. Abb. 2).

2. Diesem Faltungsmechanismus steht der Gleitmechanismus von Hanson und Muxley (20) gegenüber:

Ihre Theorie geht davon aus, daß die Muskelzelle nach dem auf Seite 2 beschriebenen und dem in Abb. 1 dargestellten Schema aufgebaut ist. Bei der Kontraktion kommt es zu einem " Hineinsaugen " der Actinfilamente in die A - Banden, wobei zu nächst die H - Zone ausgefüllt wird. Bei noch stärkerer Kontraktion bildet das Actin Kontraktionswülste und verkürzt sich dadurch so weit, bis die Z - Linien die A - Banden berühren. Die A - Banden selbst verändern dabei ihre Länge nicht.

3. Einen ähnlichen Gleitmechanismus nimmt auch H. H. Weber (58) in seiner Kontraktions - theorie an:

Danach wird der endständige Phosphatrest des ATP an eine saure Gruppe des Actins gebunden. Es findet dann ein Austausch des Phosphates gegen Substituenten (SH-, phenolische und alkoholische Gruppen) des Myosins statt, wodurch es zu einem stufenweisen Weiterrücken des Actins gegen das Myosin, zu einer Kontraktion kommt.

Gemeinsam wird bei allen diesen Theorien die zentrale Stellung des ATP beim Arbeitszyklus anerkannt. Es wird als unmittelbarer Energie - donator und Kontraktionsauslöser angesehen.

Im Gegensatz dazu bestreitet (16) diese unmittelbare Stellung des ATP. Die immer wieder gefundene fehlende ATP - Abnahme selbst bei maximaler Kontraktion (u. a. 24, 5) bewog ihn dazu, eine Theorie der Muskelkontraktion aufzustellen, in der er in dem Kalium - Natrium - Austausch durch die Zellmembran den unmittelbar energetischen Prozeß sieht. Hohorst demgegenüber erklärt diese ATP - Konstanz in der auf Seite 6 f beschriebenen Art.

Wenn nun auch der chemisch $\longrightarrow$ mechanische Energieübergang noch nicht ganz als ununterbrochen fließend angesehen werden kann, so wird an der grundsätzlichen Bedeutung des ATP an der Muskelkontraktion doch von den meisten Autoren festgehalten.

Es liegt daher nahe, vom ATP - Gehalt und ebenfalls vom Gehalt der das ATP regenerierenden Metabolite (vgl. S. 6) auf den Energiezustand eines muskulären Organs oder auf dessen Art (z. B. Histologie) oder Aktivität zu schließen und umgekehrt.

III. Methodik

=====

1. Vorhergehende Untersuchungen auf energiereiche

Phosphate im tierischen und menschlichen

Myometrium

Im Muskel wurde ATP fast gleichzeitig von Fiske und Subbarow (1925) (15) und von Lohmann (1929) (31) nachgewiesen. Ihre Methode, die auf der Hydrolyse des Pyrophosphatrestes des ATP beruhte, ist jetzt durch neuere Methoden ersetzt. Durch die Hydrolyse wird nicht nur das enständige Phosphat des ATP abgespalten, sondern auch anderer phosphathaltiger Metabolite, z. B. ITP, GTP u. a.. Dadurch fallen die Ergebnisse zu hoch aus.

Pydzik (37) spricht aus diesem Grund in seinen, ebenfalls nach der säurehydrolytischen Methode gemachten Versuchen wohl auch allgemein von " leicht abspaltbarem Phosphat (l. a. P.) ",

das er auch quantitativ bestimmt.

Cretius (7, 8) arbeitete mit der papier - chromatographischen Trennungsmethode und erreichte dadurch eine exaktere Trennung und deshalb quantitativ genauere Ergebnisse. Er trennte in menschlicher Corpus - Uterus - Muskulatur ATP, ADP und AMP.

Wenn mit der Papierchromatographie auch qualitativ und quantitativ genauere Werte als mit der Säurehydrolyse erwartet werden können, so sind die Ergebnisse noch nicht befriedigend. Es ist der Zweifel berechtigt, ob dieses Verfahren auch wirklich die Metabolite ideal trennt, und ob die lange Zeit, die diese Methode benötigt, sich nicht nachteilig auf die Endwerte auswirkt.

Nach der Niederspannungs- und Hochspannungs - Ionophorese, in Analogie zur glatten elektrophoretischen Trennung der Serumproteine, arbeiteten Turba und Enenkel (51, 52).

Eine andere Methode ist die Bestimmung der säurelöslichen Nucleotide nach der Ionenaustausch - chromatographie, wie sie besonders von (26, 41, 43) für die verschiedensten Gewebe durchgeführt wurde (quergestreifte Säugetiermuskulatur (22), Erythrozyten (40), Thrombozyten (45), Fisch - leber (42), Tumoren (44), Muskulatur verschiedener Avertebraten (46)).

Heiland bestimmt nach dieser Methode die energiereichen säurelöslichen Nucleotide im menschlichen normalen Myometrium, im senilen Myometrium, im graviden Myometrium und im Myom (21).

Das im Augenblick genaueste Verfahren ist die Bestimmung der Metabolite in optischen Tests, die eine enzymatisch - optische Analyse darstellt und angelehnt ist an die grundlegenden Arbeiten von Warburg (53, 54) und Bücher (6) über optische Methoden in der Enzymchemie.

2. Prinzip der Methode.

Die enzymatische Analyse gewinnt deshalb gegenüber den vorherigen quantitativen Methoden in immer stärkerem Maße an Bedeutung, weil sie in den meisten Fällen einen sehr hohen Grad an Spezifität aufweist und verhältnismäßig wenig Zeit beansprucht, wodurch ein zeitabhängiger Metabolit - zerfall weitgehend vermieden werden kann.

Die enzymatischen Test - Reaktionen stellen " Endwert - Methoden " dar, d. h. die zu messenden Metabolite werden vollständig umgesetzt.

Zu einem quantitativen Ergebnis nach Ablauf solch einer enzymkatalytischen Reaktion kommt man, indem man die Eigenschaft bestimmter Stoffe, Licht zu absorbieren, ausnutzt. $\text{DPNH} + \text{H}^+$ und $\text{TPNH} + \text{H}^+$ haben bei 340 μ ein charakteristisches breites Maximum der Lichtabsorption. Entsteht also während einer Reaktion $\text{DPNH} + \text{H}^+$ resp. $\text{TPNH} + \text{H}^+$, so nimmt die Absorption bei 340 μ zu. Bei Beteiligung eines dieser Stoffe an einer Reaktion in der Küvette, läßt sich diese Reaktion deshalb photo - metrisch direkt verfolgen; man hat einen enzymatisch -

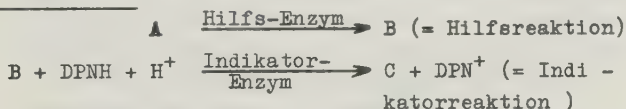
optischen Test.

Nach dem Lambert - Beerschen Gesetz (s. Anm.), das von allen photometrischen Reaktionen erfüllt werden muß, läßt sich die Konzentration des licht - absorbierenden Stoffes berechnen. Für $DPNH + H^+$ und $TPNH + H^+$ beträgt der Extinktionskoeffizient bei 340 m μ $6,28 \times 10^6$.

Soll aber die Konzentration eines Stoffes bestimmt werden, der nicht primär mit $DPNH + H^+$ oder $TPNH + H^+$ oder deren reduzierten Zustandsformen reagiert, so führt man die Reaktion, da alle Umsetzungen stöchiometrisch verlaufen, sekundär so weit, bis ein Reaktionsprodukt entsteht, das mit einer DPN- oder TPN - abhängigen Dehydrogenase bestimmt werden kann.

Bergmeyer (4) gibt dafür das folgende Schema:

a) Allgemein:



Anm.: Lambert - Beersches - Gesetz:

$$\log I_0/I = \epsilon \times c \times d; \text{ da}$$

$$\log I_0/I = E, \text{ ist}$$

$$E = \epsilon \times c \times d; \text{ wobei bedeuten:}$$

I_0 = Intensität des eintretenden Lichtes

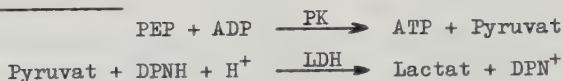
I = Intensität des austretenden Lichtes

c = Konzentration des lichtabsorbierenden Stoffes

d = Durchmesser der Küvette (cm)

ϵ = Charakteristischer Extinktionskoeffizient
(bei λ_{max}) in mMol bei $d = 1$ cm

b) Beispiel:

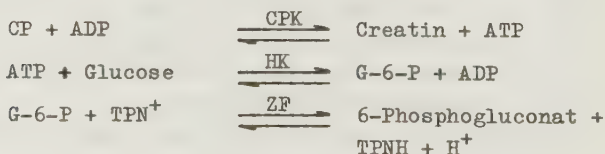


Es lassen sich mit diesem Test PEP und ADP gleichzeitig quantitativ bestimmen. Man hat eine kombinierte enzymatische Analyse.

3. Anwendung der Methode.

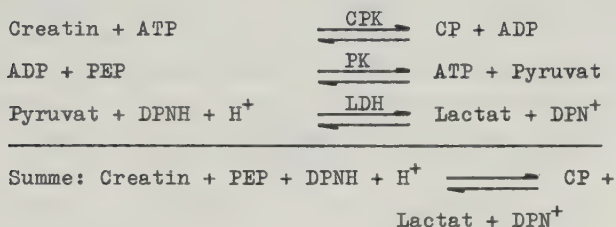
Die oben beschriebene Methode der enzymatisch - optischen Analyse wurde in diesen vorgelegten Untersuchungen zur Bestimmung der Lebendwerte von ATP, ADP, AMP, CP, Creatin, Lactat und Pyruvat im normalen geschlechtsreifen Myometrium, im Myom, im graviden Myometrium und vergleichsweise auch in der quergestreiften Muskulatur des Menschen benutzt. Wenn möglich wurden die Metabolite aus Gründen der Wirtschaftlichkeit und auch, um Gewebsextrakt zu sparen, in kombinierten enzymatischen Tests, d. h. mehrere Metabolite in einem Test, bestimmt. Die einzelnen Substrate wurden nach den folgenden Reaktionen erhalten:

1. ATP und CP :



Diese Reaktion geht auf Oliver (34) zurück, der sie zur Bestimmung der Creatinkinaseaktivität anwandte. Eine andere Reaktionsfolge geben Meyer und Seidel (33) an.

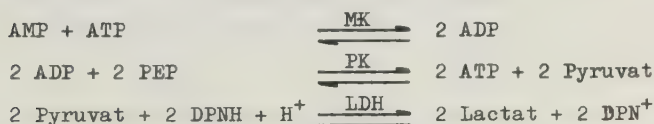
2. Creatin :



CPK katalysiert diese Reaktion.

Diese Methode wurde zuerst angewandt bei der Creatinmessung im Serum und im Urin (49).

3. ADP und AMP :



Diese enzymatisch - optische Bestimmungsmethode geht zurück auf Adam (1), der sie bei der Untersuchung des Adenylsäuresystems in der Rattenleber anwandte.

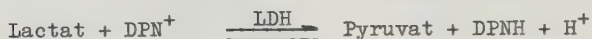
4. Pyruvat :



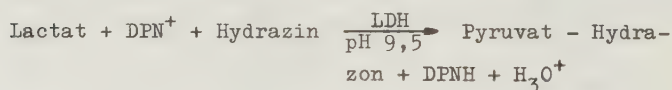
Bei Überschuß an DPNH + H⁺ läuft die Reaktion schnell ab.

Diese Bestimmungsmethode stammt von Kubowitz und Ott (28).

5. Lactat :



Da das Gleichgewicht dieser Reaktion weit auf der linken Seite liegt, müssen die Reaktionsprodukte entfernt werden. Die Protonen werden durch alkalisches (Hydrazin - Glykokoll - Puffer mit einem pH - Wert von 9,3 - 9,5) Reaktionsmilieu gebunden und das Pyruvat wird als Hydrazon abgefangen; wie folgt :



Mit dem Spectralphotometer Beckman DK 2 (s. Anm.) wurde bei 340 mμ die jeweilige Änderung der Extinktion beim Übergang des Coenzym vom reduzierten in den oxydierten Zustand resp. umgekehrt verfolgt.

Anm.: Beckman Instruments Inc.;
Fullerton / Calif., USA
Zweigstelle München 45

Die Empfindlichkeit enzymatisch - katalytischer Reaktionen ist sehr groß hinsichtlich Änderungen der Temperatur und des sehr schmalen pH - Optimums. Die Temperatur - Konstanz von 25 Grad C wurde mit Hilfe eines an das Spectralphoto - meter angeschlossenen Thermostaten erzeugt.

Da die Aufgabe darin bestand, Metabolite im Lebendgewebe quantitativ zu bestimmen, bildete die Fixierung dieses in vivo - Status den ersten Schritt des Analyseverfahrens. Diese Fixierung ist mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden, denn durch die Exzision des Gewebes wird der physiologische Zustand gestört. Die größte Schwierigkeit besteht darin, eine möglichst rasche Inaktivierung der Fermente nach der Gewebsentnahme zu erreichen, um physiologische Substratumsetzungen zu verhindern. Das geschieht durch rasche tiefe Abkühlung, den sogen. " Frierstop ", mit Hilfe von flüssiger Luft.

Aus verständlichen Gründen war es nur möglich, das bei der Operation exzidierte Gewebe, von dem die Blutzufuhr nicht abgeklemmt wurde, sofort in ein bereitgehaltenes Thermosgefäß mit flüssiger Luft zu tauchen. Dabei vergingen etwa 2 - 5 Sekunden. Das exzidierte Gewebe hatte ein Gewicht von durchschnittlich etwa 1 Gramm.

Hohorst (24) und Wollenberger et al. (59) zeigen, daß diese Art des Frierstops nicht ideal ist und haben deshalb ein anderes Verfahren entwickelt, bei dem das Gewebe von narkotisierten Tieren vor Lösung aus dem in situ - Zustand zwischen zwei vorher in flüssiger Luft gekühlte Metallblöcke gepreßt, dann erst aus dem übrigen

Gewebsverband abgetrennt und in flüssiger Luft versenkt wird. Nach Wollenberger et al. (59) sollen bei Anwendung der zuerst genannten Methode, also bei primärer Entnahme und sekundärem sofortigen Versenken eines 0,8 Gramm schweren, 38 Grad C warmen Meerschweinchenherzen 16 Sekunden vergehen, bis die Muskelschicht 1 mm unterhalb der Oberfläche des linken Ventrikels auf Null Grad C abgekühlt ist.

Sie fanden ferner, daß man bei der in situ - Anwendung der in flüssiger Luft gekühlten Metall - blöcke fast 50 % mehr Creatinphosphat erhält, als ohne diese Vorkühlung.

Diese Methode ist zwar bei der Gewebsentnahme von Versuchstieren, aus operationstechnischen Gründen verständlicherweise aber nicht vom Menschen möglich. Diese bekannte Fehlerquelle, die sehr groß und bedeutend zu sein scheint und auf die später noch einmal eingegangen wird, konnte deshalb nicht vermieden werden.

4. Weitere Aufarbeitung des Gewebes :

Das in flüssiger Luft erstarrte, exzidierte Gewebestückchen wird im Kühlraum unter ständiger Zugabe von flüssiger Luft mit einem in flüssiger Luft gekühlten Porzellanmörserbesteck zermörsert, und dieses puderartige Pulver in vorher gewogene (= Tara), ebenfalls in flüssiger Luft vorgekühlte Polyäthylen - Plastikröhrchen für die Runne - Zentrifuge (s. Anm.) übergeführt. Es wird jetzt

Anm.: Firma Runne, Heidelberg

abermals auf der Analysenwaage gewogen (= Brutto), und die Differenz der beiden Gewichte ergibt die zu verarbeitende Gewebemenge (= Frischgewebe). Sodann wird in die das Gewebe enthaltenden Röhrchen zur Extraktion 0,6 n Perchlorsäure pipettiert und zwar so viel, daß auf 1 Gramm Gewebe etwa 5 - 7 ml Perchlorsäure kommen; diese Gewebesuspension wird mit dem Homogenisator Ultra - Turrax (s. Anm.) etwa 30 Sekunden homogenisiert. Darauf wird in zwei vorher gewogene Zellulose - Kunststoffröhrchen für die Spinco - Zentrifuge (vgl. Anm. S. 16) so umgeschüttet, daß in beiden Röhrchen wegen der Gleichgewichtsforderung beim folgenden Zentrifugieren, annähernd gleiche Volumina enthalten sind. Dann 10 Minuten Zentrifugation in der Spinco - Zentrifuge bei 25000 g und einer Temperatur von -4 Grad C. Der ergebende Überstand wird erneut in ein Runne - Röhrchen übergeführt und möglichst schnell, zuerst grob mit 12 n KOH, dann fein mit 2 n KOH, auf einen pH - Wert von 6,8 - 7 neutralisiert. Der Neutralisationspunkt wird durch Tüpfeln auf Spezialindikatorpapier ermittelt.

Döhring (13) hat nachgewiesen, daß in einem Muskelextrakt die Hydrolyseverluste an Creatin - phosphat bei einer Aufbewahrungstemperatur von + 4 Grad C bei pH 7,0 = 0,12 % / Stunde, bei pH 4 = 0,18 % / Stunde und bei pH 2 = 1 % / Stunde betragen. Daher ist eine möglichst schnelle Neutralisation erforderlich.

Das bei der Neutralisation ausfallende Kalium - perchlorat wird im Kühlraum mit der Runne - Zentrifuge

Anm.: Firma Janke und Kunkel KG, Stauffen i. Br.
Maximale Tourenzahl 14000 U / min.
Volumen bis 10 ml.

8 Minuten bei 15000 U / min. abzentrifugiert. Der jetzt sich ergebende Überstand ist der für die Versuchsreihe fertige Extrakt. Er wird in einem gekühlten Meßzylinder gemessen und während der ganzen Versuchsreihe im Eisbad aufbewahrt.

Das mit der Spinco - Zentrifuge auszentrifugierte Gewebe wird gewogen und entspricht nach Abzug der gewogenen leeren Spinco - Kunststoffröhrchen dem Rückstand feucht.

Bei der Aufarbeitung wird neben sauberer Arbeit darauf geachtet, daß alle Arbeitsgänge im Kühlraum durchgeführt werden und daß möglichst wenig Zeit gebraucht wird. Für alle Arbeitsgänge benötigt man etwa 20 - 22 Minuten.

5. Beschreibung der Versuche.

Alle benutzten Enzyme und Substrate stammten von der Firma C. F. Boehringer und Soehne GmbH, Mannheim. Die Reinheit ist nicht immer garantiert, was besonders bei der ADP auffiel, die noch ATP enthielt.

Die Substrate und Enzyme wurden im Kühlraum aufbewahrt, Die speziell für die einzelnen Versuche hergestellten Substrat- und Enzymlösungen (s. u.) wurden in einem mit Eis gefüllten Kunststoffkasten mit Lochschiene (4, S. 15, Abb. 1) aufbewahrt. Mit Hilfe von selbst angefertigten, unten abgebogenen, abgeflachten und geriffelten Glasstäbchen (4, S. 17

und 18, Abb. 3 und 4) wurden die sehr kleinen Volumina an Enzym- und Substratlösungen und an Extrakt in die Küvette hineingebracht. Die Küvetten waren aus Quarz und hatten einen Lichtweg von 1, 2 oder 4 cm.

Zur Kompensation der oft schon vor den Enzymreaktionen relativ hohen Lösungsextinktion wurde in einer Vergleichsküvette Kalium - Bichromat + H₂O verwandt, wodurch ein Teil der Anfangsextinktion eliminiert werden konnte.

Teste :

In den im folgenden aufgezählten Testen sind die Enzym- bzw. Substratmengen in der Reihenfolge genannt, in der sie nacheinander in die Küvette gebracht wurden. Die unter dem Strich stehenden Fermente werden zum Starten der Enzymreaktion hinzugefügt, nachdem die Küvette mit den anderen Fermenten und Substraten bereits im Lichtstrahl steht. Hinter den Mengenangaben (in ml) sind, in Klammern, die speziell für die einzelnen Teste hergestellten Konzentrationen, dahinter, ebenfalls in Klammern, die Volumina (in ml) für die Bestimmung der Substrate im quergestreiften Muskel angegeben.

1. ATP- und CP-Test :

TRAP / Trilon	1.500 ml (s. u.)	(0.900)
Extrakt	0.500 ml	(0.050)
TPN	0.040 ml (c=20mg/ml)	(0.040)
MgCl ₂	0.020 ml (1 molar)	(0.010)
Glucose	0.040 ml (2 x 10 ⁻² molar)	(0.020)
ZF	0.010 ml (c=5mg/ml; 1:10)	(0.010)

HK	0.010 ml (c=10mg/ml; 1:10)	(0.010)
ADP	0.010 ml (c=63 mg/ml)	(0.005)
CPK	<u>0.020 ml</u> (c=20 mg/ml)	(0.020)

Meßvolumen: 2.150 ml

Küvette: d = 2 cm (für quergestr. Muskulatur d=1 cm)

Herstellung von TRAP / Trilon:

Triäthanolamin / HCl - Puffer M / 10; pH 7,6,
enthaltend 1 mM EDTA (= Trilon).

Bei diesem Test war es wegen der Verunreinigung der ADP mit ATP erforderlich, die ADP erst nach beendeter ATP - Bestimmung in die Küvette zu geben. Die CPK war in Glykokollpuffer (Konz.: 0.01 M) gelöst, wegen besserer Haltbarkeit und wurde immer nach 3 Tagen neu angesetzt.

2. Creatin - Test :

TRAP / Trilon	1.500 ml (s. ATP - Test)	(0.850)
Extrakt	0.300 ml	(0.100)
DPNH + H ⁺	0.050 ml (c = 8 mg/ml)	(0.050)
MgCl ₂	0.010 ml (1 molar)	(0.010)
ATP	0.050 ml (c = 100 mg/ml)	(0.050)

PEP	0.050 ml (c = 15 mg/ml) (0.050)
PK	0.005 ml (c = 5 mg/ml) (0.005)
LDH	0.010 ml (c = 5 mg/ml) (0.010)

CPK	<u>0.020 ml</u> (c = 20 mg/ml) (0.020)
-----	--

Meßvolumen: 1,995 ml

Küvette: d = 2 cm (für quergestr. Muskulatur d=1 cm)

Es ist bei diesem Test eine Kompensation der Anfangsextinktion mit Kalium - Bichromat + H₂O erforderlich.

3. ADP- und AMP - Test :

TRAP / Trilon	0.700 ml (s. ATP - Test) (0.700)
Extrakt	0.300 ml (0.300)
PEP	0.020 ml (c = 15 mg/ml) (0.020)
DPNH + H ⁺	0.030 ml (c = 8 mg/ml) (0.030)
MgCl ₂	0.010 ml (0.1 molar) (0.010)
LDH	0.010 ml (c = 5 mg/ml; 1:10) (0.010)

PK	0.005 ml (c = 2 mg/ml) (0.005)
MK	<u>0.010 ml</u> (c = 5 mg/ml; 1:2) (0.005)

Meßvolumen: 1.085 ml

Küvette: d = 1 cm (für quergestr. Muskulatur d=1 cm)

Ebenfalls Kompensation der Anfangsextinktion mit Kalium - Bichromat + H₂O erforderlich.

4. Pyruvat - Test :

TRAP / Trilon	1.000 ml (s. ATP - Test) (1.000)
Extrakt	1.000 ml (1.000)
DPNH + H ⁺	0.030 ml (c = 8 mg/ml) (0.030)
LDH	<u>0.010 ml</u> (c = 5 mg/ml; 1:10)(0.010)

Meßvolumen: 2.040 ml

Küvette: d = 2 cm (für quergestr. Muskulatur d=2 cm

5. Lactat - Test :

Hydrazinpuffer	0.900 ml (Konz. s. u.) (0.450 + 0.450 Aqua bidest.)
DPN ⁺	0.050 ml (c = 40 mg/ml) (0.020)
Extrakt	0.050 ml (0.100)
LDH	<u>0.020 ml</u> (c = 5 mg/ml; 1:2)(0.020)

Meßvolumen: 1.020 ml

Küvette: d = 1 cm (für quergestr. Muskulatur d=1 cm

Herstellung von Hydrazin / Glykokoll - Puffer:
0.4 M Hydrazin - Sulfat; 1 M Glykokoll; 5 mM EDTA;
mit NaOH auf pH 9.5 eingestellt.

Mit dem ATP- und CP-Test wurde so schnell wie
möglich nach Herstellung des Extraktes begonnen,
um dem zeitbedingten Zerfall besonders dieser beiden
Metabolite zuvorzukommen.

IV. E r g e b n i s s e

=====

Die Ausrechnung erfolgt nach dem Lambert - Beerschen - Gesetz (vgl. Anm. S. 13), das von allen photometrischen Reaktionen quantitativ erfüllt wird.

Man erhält aus dem Extinktionskoeffizienten

$$\epsilon = \frac{\log I_0/I}{c \times d} ; \text{ oder da}$$

$$I_0/I = E$$

$$\epsilon = \frac{E}{c \times d}$$

die Konzentration des lichtabsorbierenden Stoffes:

$$c = \frac{\log I_0/I}{\epsilon \times d} = \frac{E}{\epsilon \times d}$$

Dies ist die Konzentration des gesuchten Substrates,

da die Reaktionen stöchiometrisch verlaufen.

Wird als Bezugsobjekt nicht der Extrakt (in nMol / ml), sondern das Frischgewebe (in nMol / Gramm Frischgewebe) genommen, so gilt, bei Berücksichtigung der bei der Versuchsansetzung beteiligten Volumina, folgende Umrechnung :

$$c = \frac{\Delta E \times V_K \times V_G \times 10^3}{\epsilon \times d \times V_E \times G} \quad \frac{\text{n Mol}}{\text{Gramm Frischgewebe}}$$

wobei bedeuten :

- c = Konzentration des gesuchten Metabolites
- $\Delta E = E_2 - E_1$; E_1 = Anfangsextinktion vor Enzym - zugabe; E_2 = Endextinktion
- V_K = Gesamtvolumen in der Küvette (ml)
- V_G = Volumen des Gesamtextraktes (ml)
- V_E = Volumen des in der Küvette befindlichen Teiles des Gesamtextraktes (ml)
- G = Gewicht des Frischgewebes (g)
- d = Schichtdicke der Küvette (cm)
- ϵ = Mikromolarer Extinktionskoeffizient

Nach den auf Seite 21 ff angegebenen Testansätzen und o. a. Art der Ausrechnung wurden die am Schluß der Arbeit tabellarisch zusammengestellten Ergebnisse erhalten.

Die Zahl der Versuche reicht nicht aus, um sichere Mittelwerte angeben zu können.

V. Diskussion

=====

1. Ergebnisse anderer Arbeiten über Untersuchungen von Uterusmuskulatur.

Csapo und Gergely (9) erhielten nach der säurehydrolytischen Methode im Kaninchenuterus ATP - Werte von $1.90 (\pm 0.09) \mu\text{Mol} / \text{g Feucht - gewicht}$. Für CP ergab sich der Wert von $0.74 (\pm 0.09) \mu\text{Mol} / \text{g Kaninchenuterusmuskulatur}$.

Fleckenstein bestimmte mit seinem Arbeitskreis (17) im Kaninchenuterus einen CP - Wert von $1.10 \mu\text{Mol}$.

Cretius (8) fand nach der papierchromatographischen Trennungsmethode im menschlichen Corpus uteri Werte von :

a) für den geschlechtsreifen Uterus:

ATP $0.61 (\pm 0.12) \mu\text{Mol} / \text{g Feuchtmuskel}$

ADP $0.85 (\pm 0.15) \mu\text{Mol} / \text{g Feuchtmuskel}$

AMP $0.90 (\pm 0.12)$ $\mu\text{Mol} / \text{g}$ Feuchtmuskel

b) für Corpus - Muskulatur am Geburtstermin:

ATP $1.25 (\pm 0.05)$ $\mu\text{Mol} / \text{g}$ Feuchtmuskel

ADP $1.64 (\pm 0.21)$ $\mu\text{Mol} / \text{g}$ Feuchtmuskel

AMP $1.41 (\pm 1.41)$ $\mu\text{Mol} / \text{g}$ Feuchtmuskel

Für CP (7) erhielt er im Corpus des menschlichen nichtgraviden Uterus $1.21 (\pm 0.06)$ und im Uterus - Körper unter der Geburt $2.72 (\pm 0.21)$ $\mu\text{Mol} / \text{g}$ Feuchtmuskel.

Heiland (21) kam bei der Bestimmung der säurelöslichen Nucleotide nach der Ionenaustausch - chromatographie zu den folgenden Ergebnissen :

a) normales geschlechtsreifes Myometrium:

ATP 1.1348×10^{-6} Mol / g Rückstand feucht

ADP 0.6441×10^{-6} Mol / g Rückstand feucht

AMP 0.3825×10^{-6} Mol / g Rückstand feucht

b) gravidus Myometrium:

ATP 0.7035×10^{-6} Mol / g Rückstand feucht

ADP 0.5996×10^{-6} Mol / g Rückstand feucht

AMP 0.4275×10^{-6} Mol / g Rückstand feucht

c) Myom:

ATP 0.8405×10^{-6} Mol / g Rückstand feucht

ADP 0.7356×10^{-6} Mol / g Rückstand feucht

AMP 0.8768×10^{-6} Mol / g Rückstand feucht

Ein Vergleich mit diesen Ergebnissen stößt insofern auf Schwierigkeiten, als einmal meistens tierische Uterusmuskulatur und zum anderen andere

Trennungsmethoden verwendet wurden. Außerdem wird nicht auf das Frischgewebe, sondern auf den Feuchtmuskel, also das nach dem Zentrifugieren verbleibende Gewebe, bezogen.

2. Ergebnisse anderer Arbeiten über Untersuchungen tierischer quergestreifter Muskulatur.

Um dennoch einen Anhalt für die Genauigkeit der Versuchsbedingungen zu haben, wurde unter den gleichen Verhältnissen wie bei der Uterusmuskulatur auch quergestreifte Muskulatur des Menschen getestet. Die Testansätze unterschieden sich nur in den in der Küvette befindlichen Volumina, die in Klammern hinter den auf Seite 21 ff aufgezeigten Testen angegeben sind.

Es ergaben sich für die quergestreifte Muskulatur die in Tabelle 4 (s. am Schluß der Arbeit) angegebenen Werte. Sie wiederum können mit den Ergebnissen folgender anderer Arbeiten verglichen werden (Werte in $\mu\text{Mol} / \text{g}$ Frischgewebe):

1. Heimsoth (22)

Skelettmuskel der Ratte:

ATP	11.13
ADP	1.6
AMP	0.069

2. Threlfall (50)

Skelettmuskel der Ratte:

ATP	6.17
ADP	1.05
AMP	----

3. Hohorst (24)

Bauchdeckenmuskulatur der Ratte (= Ruhewerte):

ATP	6.09	$\pm$ 0.12	(19)
ADP	0.741	$\pm$ 0.024	(19)
AMP	0.133	$\pm$ 0.021	(10)
CP	21.2	$\pm$ 0.8	(11)
Cr	11.3	$\pm$ 1.1	(5)
Lactat	2.06	$\pm$ 0.14	(28)
Pyruvat 97		$\pm$ 7	(28)

In Klammern ist jeweils die Zahl der Bestimmungen angegeben.

Obwohl auch hier die Metabolitgehalte in der tierischen quergestreiften Muskulatur bestimmt worden sind und ein Vergleich deshalb nicht exakt sein kann, ist aber doch der bedeutende Unterschied zu diesen Ergebnissen offensichtlich. Die ATP - Werte dieser Arbeit sind durchweg niedriger als o. a. Werte. Der ATP - Wert und ebenso auch der CP - Wert, die Hohorst fand, liegen um etwa 50 % höher. Dieser Unterschied entspricht aber dem von Wollenberger et al. (vgl. Seite 18) gefundenen Wert und wäre demnach auf die unterschiedliche Fixierung des Gewebes zurückzuführen.

Hieraus wäre der Schluß berechtigt, auch bei den ATP - und CP - Werten der Uterusmuskulatur einen Fehler von etwa 50 % anzunehmen. Dieser Fehler ließ sich aus operationstechnischen Gründen aber nicht vermeiden.

3. Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit.

a) Vergleich des normalen Myometriums mit der quergestreiften Muskulatur.

Vergleicht man die Metabolitgehalte im normalen Myometrium des Menschen (s. Tab. 1) mit denen der menschlichen quergestreiften Muskulatur (s. Tab. 4), als dem reinsten Vertreter des sogenannten " Energie - typs " (40), so ist der markante energetische Unterschied, ausgedrückt durch die Quotienten ATP / ADP und CP / Cr , offensichtlich. Ebenfalls ist zu ersehen, daß die Werte für Lactat und, weniger deutlich, auch für Pyruvat, also den Vertretern der anaeroben Glykolyse und des sogen. " Stoffwechseltyps " (40), im Myometrium höher liegen als in der quergestreiften Muskulatur. Das Verhältnis Lactat / Pyruvat läßt diese Diskrepanz nicht erkennen.

b) Vergleich des normalen Myometriums mit dem Myom.

Überraschend sind die hohen Quotienten ATP / ADP im Myom (s. Tab. 2), gilt doch das Myom als ein kontraktionsarmes Gewebe. Diese Energieanreicherung im Myom wäre vielleicht mit dem unphysiologischen Wachstum der Muskulatur dieser Tumoren in Zusammenhang zu bringen.

c) Vergleich des normalen Myometriums mit
dem graviden Myometrium.

Entgegen der Vermutung, daß das gravide Myometrium energiereicher sein müßte als das normale Myometrium, wurden Werte an Energiedonatoren im graviden Myometrium gefunden, die unerwartet niedrig sind. Sie bewegen sich nur etwa in der gleichen Höhe wie beim nichtschwangeren Myometrium (vgl. Tab. 1 und 3).

Wenn bei der geringen Anzahl der Versuche Erklärungen dafür überhaupt möglich sind, dann vielleicht die folgenden:

Auch Menkes und Csapo (32) fanden in einer gemeinsam veröffentlichten Arbeit, daß im Kaninchenuterus der Energieverbrauch pro Kontraktion gegen Ende der Schwangerschaft abfiel im Vergleich zum Schwangerschaftsbeginn.

Ebenso fand Pydzik (37), daß das " leicht abspaltbare Phosphat (l. a. P.) " im Uterus - korpusmuskel in der I. Geburtsphase, also bis zum Zeitpunkt der vollständigen Muttermundöffnung, ein Konzentrationsmaximum erreicht. Demgegenüber habe der l. a. P. - Gehalt im unteren Uterus - segment zu diesem Zeitpunkt ein Minimum und sei am größten zu Beginn der Geburt, also in der II. Geburtsphase. Man hat also demnach diametral verschiedene Werte im Corpus uteri und in der Cervix uteri, woraus man vielleicht auf eine Energiever - lagerung vom Corpus zur Cervix im Verlaufe der Geburt schließen könnte.

Da in diesen Versuchen für das gravide Myometrium das Gewebe immer aus dem Uterus - Corpus stammte, müßten sich die Werte in zwei Gruppen unterteilen lassen, entsprechend dem Zustand des Muttermundes:

Eine energetisch reichere Gruppe bei geschlossenem oder unvollständigem Muttermund und eine, infolge der " Energieabwanderung " energetisch ärmere Gruppe bei vollständigem Muttermund. Diese Vermutung wird unterstützt durch die Ergebnisse der Versuche Ka 32, Ka 33 und Ka 35 (s. Tab. 1).

Bei Ka 32 handelte es sich um eine 31 - jährige II. Para mit bereits drei Aborten. Das erste Kind wurde wegen Übertragung durch Sectio caesarea geboren. Beim zweiten Kind war die Sectio indiziert wegen erheblichen Mißverhältnisses. Bei dieser Schwangerschaft war der errechnete Geburtstermin der 15. 10. 1962; die Sectio wurde am 4. 10. 1962 durchgeführt. Es bestanden keine Wehen; der Mutter - mund war geschlossen.

Die Patientin des Versuches Ka 33 war Diabetikerin. Die Schnittentbindung (am 6. 10. 1962) wurde ebenfalls vor dem errechneten Geburtstermin ausgeführt, da eine Geburtseinleitung ergebnislos verlief und keine Wehen bestanden. Die Patientin war 33 Jahre alt und IV. Para. Muttermund geschlossen.

In Ka 35 war die Sectio caesarea notwendig wegen Schwangerschaftstoxikose, primärer Wehenschwäche erheblichen Grades und zweimaliger erfolgloser medikamentöser Geburtseinleitung. Die Patientin war eine 35 jährige I. Para. Muttermund geschlossen.

Gemeinsam ist allen diesen drei Versuchen, daß keine oder nur sehr schwache Wehen bestanden und der Muttermund geschlossen war. Eine Abwanderung der Energiedonatoren in die Cervix dürfte nach der obigen Vermutung also noch nicht stattgefunden haben. Dementsprechend sind auch die ATP / ADP - Quotienten größer als in den anderen Versuchen mit gravidem Myometrium. Die CP / Cr - Quotienten lassen bei der geringen Versuchszahl diesen Schluß leider nicht zu.

Der niedrige Wert an Energiedonatoren, ausgedrückt durch die Quotienten ATP / ADP und CP / Cr, ließe sich weiterhin damit erklären, daß ein energetisch insuffizientes Myometrium Ursache der Wehenschwäche und damit eigentliche Indikation zur Sectio caesarea überhaupt erst war. Das ist vielleicht gerade der Unterschied der operations - bedürftigen Uteri zum normalen funktionstüchtigen graviden Myometrium. Insofern würden diese Ergebnisse nicht den Erwartungen widersprechen, daß das normale gravide Myometrium energiereicher sein müßte als das normale nichtschwangere Myometrium.

Es könnte der geringe Energiegehalt auch als relativ angesehen werden, da im graviden Uterus das Myometrium stärker durchsaftet ist als normal, also mehr Flüssigkeit enthält, und auf das Frisch - gewebe bezogen wurde. Dementsprechend ist auch der Mittelwert aus dem Verhältnis von Frischgewebe zu Rückstand feucht beim graviden Myometrium 2.2, während er beim normalen Myometrium nur 1.7 beträgt; (s. Tab. 1 und 3). Es wäre also nicht der absolute Energiegehalt im graviden Myometrium kleiner als im nichtgravidem normalen Myometrium, sondern

nur der Energiegehalt bezogen auf eine Gewichts -
einheit.

Weiterhin ließen sich die niedrigen Werte an energiereichen Metaboliten damit erklären, daß im graviden Myometrium eine schnellere Energie - umsetzung stattfindet. Energiebildung und Energie - verbrauch laufen schneller ab, so daß dadurch der absolute Energiegehalt auf einem niedrigen Niveau gehalten wird.

Auffallend ist, daß den, im Vergleich zum normalen Myometrium, kleineren ATP / ADP - und, allerdings weniger deutlich, CP / Cr - Quotienten gegenüber, die Lactatmengen bzw. die Lactat / Pyruvat - Quotienten im graviden Myometrium höher liegen. Einerseits könnte dies bedeuten, daß das gravide Myometrium näher dem sogen. " Stoffwechseltyp " liegt als das normale nichtschwangere Myometrium. Andererseits könnte es als eine Sicherheitsmaßnahme des Organismus aufgefaßt werden. Nach Hamperl (19) kommt es nämlich in der Schwangerschaftshypertrophie des Uterus zu keiner numerischen Neubildung von Muskelfasern, sondern zu einer reinen Hypertrophie, also einer Größenzunahme der einzelnen Muskel - fasern. Das würde bedeuten, daß die Energie - gewinnung über oxydative Reaktionen, also indirekt über das Blut als Sauerstoffträger, physiologisch ungünstiger wäre, da die Sauerstoffdiffusions - geschwindigkeit in die hypertrophierten Muskel - fasern entsprechend dem dadurch weiteren Weg geringer sein muß als in den normalen Fasern. Ein vermehrter plötzlicher Energiebedarf könnte dann nur auf anaerobem Wege, also über eine gesteigerte Glykolyse gedeckt werden. Dadurch sichert sich der

Organismus gewissermaßen gegen einen eventuell eintretenden plötzlichen Sauerstoffmangel und gewährleistet eine größere Unabhängigkeit des graviden Uterus von z. B. psychischen und allen anderen die Durchblutung beeinflussenden Mechanismen.

VI. Zusammenfassung

=====

1. Es wurden nach dem enzymatisch - optischen Verfahren die Nucleosidphosphate von ATP, ADP und AMP, sowie CP, Cr, Lactat und Pyruvat im menschlichen Myometrium, Myom und graviden Myometrium bestimmt.
2. Außerdem wurden auch entsprechende Werte in der quergestreiften Muskulatur ermittelt.
3. Die Werte wurden in Beziehung gesetzt zu denen des normalen Myometriums. Dabei fielen besonders der höhere Quotient von ATP / ADP im Myom und die unerwartet nur etwa gleich hohen Quotienten von ATP / ADP und CP / Cr im graviden Myometrium auf. Die Ergebnisse wurden eingehend besprochen.
4. Die Lactatmenge und das Verhältnis von Lactat / Pyruvat im graviden Myometrium sind unerwartet hoch.
5. Es wird auf die beachtliche Fehlerquelle bei der angewandten Fixierung im " Frierstop " hingewiesen.

VII. E r g e b n i s s e i n T a b e l l e n

Tab. 1 : MYOMETRIUM (Mengenangabe: nMol/g Frischgewebe)

Vers.	ATP	ADP	AMP	ATP/ADP	CP	Cr	CP/Cr	Lactat	Pyruvat	Lactat Pyruvat	frisch feucht	Patienten
Ka 5	921	647	214	1.42	273	514	0.53	3000	53.3	56.2	2.26	48 Jahre; vgl. Ka 6; umgebend des Myometrium
Ka 7	710	403	451	1.76	294	2220	0.13	1648	58.4	28.2	1.31	41 J.; vgl. Ka 8 Myometrium - Vorderwand
Ka 9	1230	477	392	2.58	291	1208	0.24	1780	63.6	27.9	1.32	39 J.; Uterus myo- matous mit intra- ligament. Entwicklg.
Ka 10	1141	503	424	2.27	328	---	---	3360	119	28.2	1.17	40 J.; Zustand nach abgeheilte Tuben-Tbc.
Ka 13	674	317	394	2.13	293	---	---	1562	92	17.0	1.57	39 J.; beginnendes Flattenepithel-Ca des Collum uteri
Ka 16	884	348	225	2.54	202	334	0.60	1890	72.5	26.1	1.40	37 J.; normales Myometrium
Ka 18	953	254	144	3.74	472	634	0.74	2168	105	20.8	1.19	43 J.; normales Myometrium
Ka 24	899	357	364	2.52	244	797	0.30	5060	187	27.0	2.57	37 J.; normales Myo- metr.; Konglomerat- Tu d. li. Adnexe
Ka 28	836	352	236	2.37	291	1422	0.20	3375	65.6	51.4	2.13	35 J.; Grav. sens III; uterus myomat. normales Myometr.
Ka 30	935	301	170	3.11	166	887	0.19	3630	120	30.8	2.08	51 J.; normales Myometrium

Tab. 2 : M Y O M (Mengenangabe: nMol/g Frischgewebe)

Vers.	ATP	ADP	AMP	ATP/ADP	CP	Cr	CP/Cr	Lactat	Pyruvat	Lactat Pyruvat	g frisch g feucht	Patienten
Ka 8	1014	561	245	1.84	642	1730	0.37	1050	34.6	31.6	1.20	41J.; Ut. myomat.; intramurales Myom (ausgeschält)
Ka 17	642	164	105	3.91	310	210	0.15	2098	47.5	44.2	1.03	37J.; intramur. Myom aus mehrknolligem Ut. myomat. Endometriose
Ka 19	1056	---	---	----	537	---	----	----	----	----	1.02	43J.; subseröses Myom; Sekretionsphase.
Ka 20	641	221	143	2.90	72.3	711	0.10	3580	104	34.3	1.29	40J.; intramur. Myom aus Ut. myomat. prämenstr. Endometrium
Ka 22	800	261	137	3.07	149	274	0.55	2299	63.9	35.9	1.80	51J.; submuköses Myom aus Ut. myomat.; Menopause seit 1961
Ka 27	887	251	141	3.57	699	1150	0.60	2320	78.8	29.4	2.22	49J.; überfauster. subserös. Myom aus Ut. myomat.; cyst. Degener.
Ka 29	641	164	135	3.91	144	456	0.32	5075	186.7	27.1	2.50	42J.; kleines submuc. infiziertes Myom bei Ut. myomat.
Ka 31	666	195	165	3.42	303	411	0.73	1699	61.1	27.8	1.57	55J.; Myom aus Vorderwand bei Ca corporis uteri
Ka 6	718	120	213	5.98	---	428	---	1417	18.4	77.0	1.57	48J.; Ut. myomat. mit enteneigtr. subserösem Myom, erweicht

Tab. 3 : Gravides MYOMETRIUM (Mengenangabe: nMol/g Frischgewebe)

	ATP	ADP	AMP	ATP/ADP	CP	Cr	CP/Cr	Lactat	Pyruvat	Lactat Pyruvat	$\frac{g \text{ frisch}}{g \text{ feucht}}$	Patienten
Ka14	972	479	321	2.03	469	734	0.64	3330	25	133.2	1.16	?
Ka26	822	589	508	1.4	327	2860	0.12	5198	103.7	50.1	2.00	37J.; EGT Okt. 62; Op.: 16.9.62; Mißverh.; droh uterusrupt.; mittelsta rke Wehen
Ka32	850	327	157	2.6	339	1550	0.22	3207	66.3	48.3	2.50	31J.; EGT 15.10.62, Op. 4.10.62; MM geschl. keine Wehen; Hydramn.
Ka33	817	339	171	2.41	235	1840	0.13	6227	59.1	105.3	2.50	20J.; EGT 9.10.62; Op.: 6.10.62; MM geschl. keine Wehen; Diabetes
Ka34	836	492	197	1.7	470	894	0.53	2438	52.4	46.5	2.18	33J.; Grav.mens III Interruptio wegen Schwangersch-Depress.
Ka35	588	189	158	3.1	184	433	0.43	5600	133	42.1	2.83	35J.; EGT 25.10.62; Op. 12.10.62; MM unvoll ständig; Wehenschwäche

Tab. 4 : Quergestreifter Muskel (Mengenangabe: nMol/g Frischgewebe)

Vers.	ATP	ADP	AMP	ATP/ADP	CB	Cr	CP/Cr	Lactat	Pyruvat	Lactat Pyruvat
Ka 11	2230	828	40.4	2.69	9320	3440	2.7	1076	20.5	52.7
Ka 12	3090	541	132.3	5.72	12430	----	---	1370	58.6	23.4
Ka 15	2925	380	213	7.72	15450	12340	1.3	1295	51.7	25.1
Ka 23	2630	402	344	6.55	10030	4450	2.3	1150	37.3	31.7
Ka 25	2595	496	337	5.23	10128	12783	0.8	3399	147.3	23.2
Ka 36	3012	448	101	6.12	11430	5012	2.3	1678	32.6	51.5
Ka 37	4710	555	116	8.5	13740	7980	1.7	2687	45	59.7

VIII. K u r v e n e i n i g e r
=====

T e s t a n s ä t z e
=====

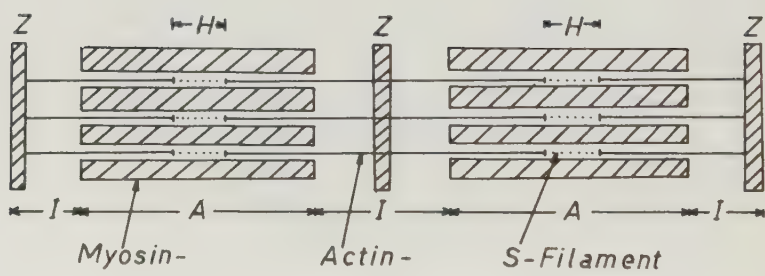


Abb.1. (vgl. Text)

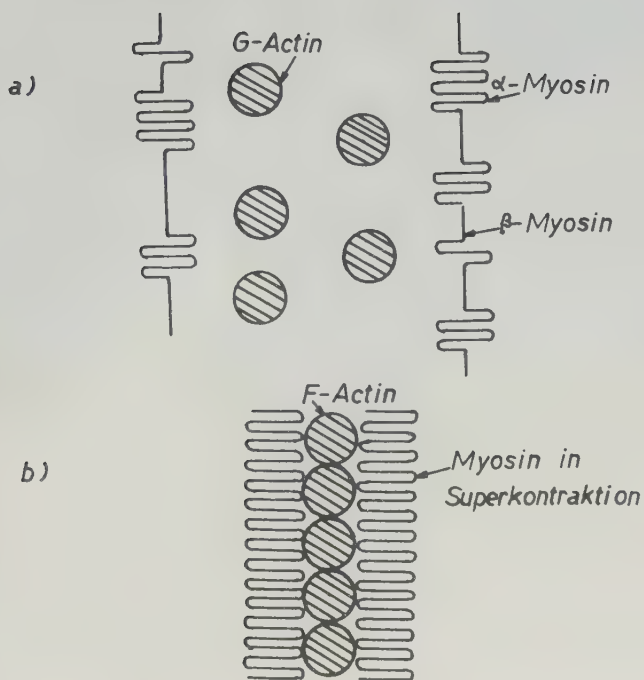


Abb. 2.

Schema der Muskelkontraktion
nach Astbury

a) Actin und Myosin in entspanntem und
b) in kontrahiertem Muskel.

Abb. 3 (Legende S. 50)

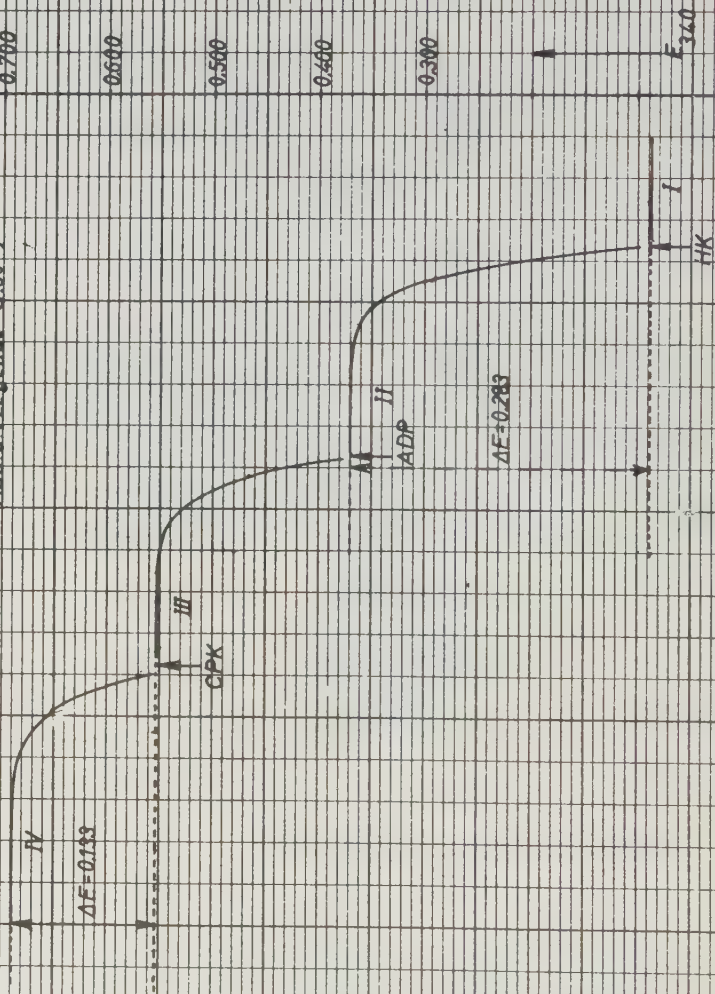


Abb. 4. (Legende S. 50.)

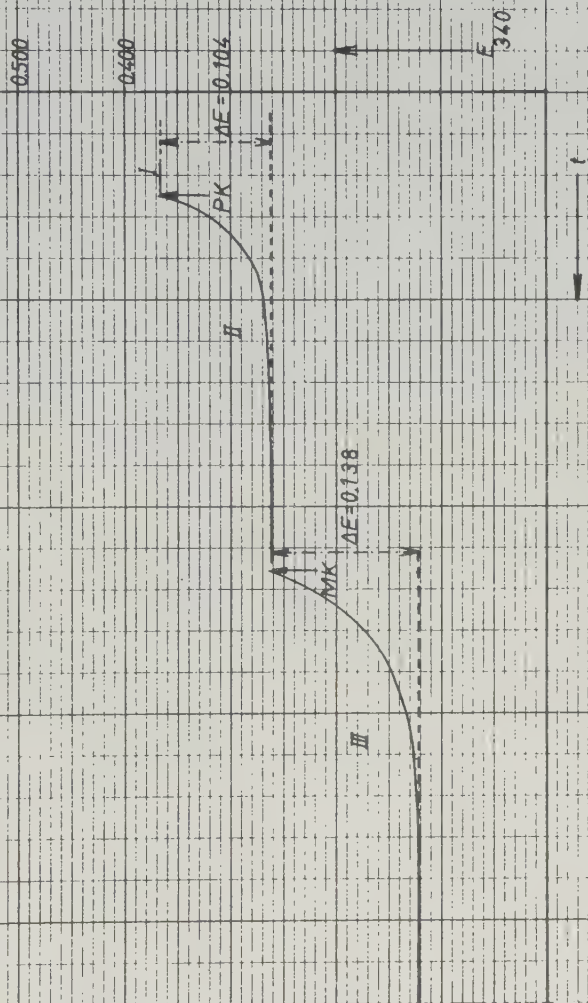


Abb. 5. (Legende S. 51)

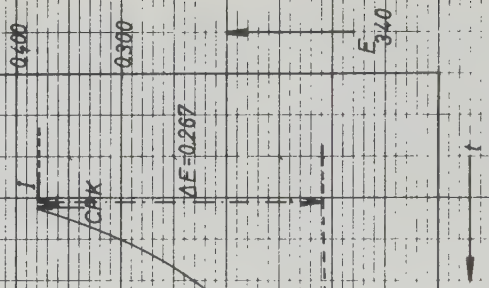


Abb. 6. (Legende S. 51.)

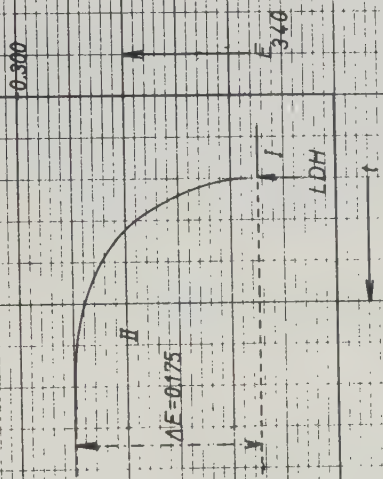
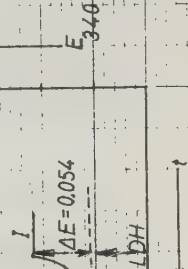


Abb. 7. (Legende S. 51.)



IX. Legend en zu den Kurven

Legende zu Abb. 3 :

Extinktionsverlauf eines Ansatzes zur kombinierten ATP- und CP-Bestimmung entsprechend Versuch Ka 31 (= Myom).

- I. Extinktion des Ansatzes ohne Fermente bei 340 m μ (gegen Wasser gemessen).
- II. Extinktion nach Zusatz von Hexokinase (HK).
- III. Extinktion nach Zusatz von ADP (wegen Verunreinigung mit ATP).
- IV. Extinktion nach Zusatz von Creatinphosphat - kinase (CPK).

Legende zu Abb. 4 :

Extinktionsverlauf eines Ansatzes zur kombinierten ADP- und AMP-Bestimmung entsprechend Versuch Ka 28 (= Myometrium).

- I. Extinktion eines Ansatzes ohne Fermente bei 340 m μ (gegen Wasser und Kalium - Bichromat gemessen).

- II. Extinktion nach Zusatz von Pyruvatkinase (PK).
- III. Extinktion nach Zusatz von Myokinase (MK).

Legende zu Abb. 5 :

Extinktionsverlauf eines Ansatzes zur Creatinbestimmung entsprechend Versuch Ka 30 (= Myometrium).

- I. Extinktion des Ansatzes ohne Fermente bei 340 m μ (gegen Wasser und Kalium - Bichromat gemessen).
- II. Extinktion nach Zusatz von Creatinphosphatkinase (CPK).

Legende zu Abb. 6 :

Extinktionsverlauf eines Ansatzes zur Lactatbestimmung entsprechend Versuch Ka 28 (= Myometrium).

- I. Extinktion des Ansatzes ohne Fermente bei 340 m μ (gegen Wasser gemessen).
- II. Extinktion nach Zusatz von Lactatdehydrogenase (LDH).

Legende zu Abb. 7 :

Extinktionsverlauf eines Ansatzes zur Pyruvatbestimmung entsprechend Versuch Ka 31 (= Myom).

- I. Extinktion des Ansatzes ohne Fermente bei 340 m μ (gegen Wasser gemessen).
- II. Extinktion nach Zusatz von Lactatdehydrogenase (LDH).

X. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

=====

1. Adam, H. :

Eine enzymatisch - optische Bestimmungsmethode
für Adenosin-5-Monophosphat und ihre erste
Anwendung bei der Untersuchung des Adenylsäure -
systems in Rattenleber bei Hunger und Diabetes.
Dissertation.

Med. Fak. Univ. Marburg / L (1955).

2. Astbury, W. T. :

X - ray studies of muscle.

Proc. Roy. Soc., London, Serie B, 137, 60, (1950).

3. Beisenherz, G., Boltze, H. J., Bücher, Th.,
Czok, R., Garbade, K. H., Meyer - Arendt, E.
und Pfeleiderer, G. :

Diphosphofructose - Aldolase, Phosphoglyceralde -
hyd - Dehydrogenase, Milchsäure - Dehydrogenase,
Glycerophosphat - Dehydrogenase und Pyruvat -
Kinase aus Kaninchenmuskulatur in einem

Arbeitsgang.

Z. Naturforschg. 8b, 555, (1953).

4. Bergmeyer, H. U. :
Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie - GmbH,
Weinheim / Bergstraße, (1962).
5. Born, G. V. R. :
Tension, Work and Changes in Adenosine
Triphosphate Concentration of the Isolated
Taenia Coli of the Guinea - Pig.
J. Physiol. 128, 38 P, (1955).
6. Bücher, Th. :
Über ein phosphatübertragendes Gärungsferment.
Biochim. biophys. Acta 1, 292, (1947)
(Amsterdam).
7. Cretius, K. :
Der Kreatinphosphatgehalt menschlicher
Skelett- und Uterusmuskulatur.
Z. Gebh. 149, 113, (1957).
8. Cretius, K. :
Untersuchungen des Adenosintriphosphorsäure -,
Adenosindiphosphorsäure- und Adenosin-5-mono -
phosphorsäure - Gehaltes menschlicher
Skelett- und Uterusmuskulatur.
Z. Gebh. 149, 131, (1957).
9. Csapo, A. und Gergely, J. :
Energetics of Uterus Muscle Concentration.
Nature 166, 1078, (1950).

10. Csapo, A., Erdös, T., Naeslund, J., and Snellman, O. :
A preliminary note on the actomyosin from uterus studied in ultracentrifuge.
Biochim. biophys. Acta. 5, 53 (1950).
11. Csapo, A. :
Actomyosin of the Uterus.
Amer. J. Physiol. 160, 46 (1950).
12. Dainty, M. A. , Kleinzeller, A., Lawrence, A. S. C., Miall, M., Needham, J., Needham, D. M., and Shen, S. :
Studies on the Anomalous Viscosita and Flow - Birefringence of Protein Solutions.
III. Changes in these Properties of Myosin Solutions in Relation to Adenosintriphosphate and Muscular Contraction.
J. gen. Physiol. 27, 355 (1944).
13. Döhring, G., Henning, K. und Schmid, O. :
Bestimmung des Kreatinphosphatgehaltes in verschiedenen Rattenmuskeln mit einem enzymatischen Verfahren.
Hoppe - Seyler's Z. physiol. Chem. 328, 251 (1962).
14. Engelhardt, W. A. und Ljubimova, M. N. :
Myosine and Adenosintriphosphatase.
Nature 144, 669 (1939).
15. Fiske, C. H. and Subbarow, Y. :
Phosphorus Compounds of Muscle and Liver.
J. Biol. Chem. 66, 375 (1925).

16. Fleckenstein, A. :
Der Kalium - Natrium - Austausch als
Energieprinzip im Muskel und Nerv.
Springer - Verlag, Berlin - Göttingen -
Heidelberg (1955).
17. Fleckenstein, A., Janke, J., Kruse, R. und
Lechner, G. :
Über das Verhalten von Adenosintriphosphat,
Adenosindiphosphat und anderen Phosphorsäure -
Estern bei der Kontraktur des Froschrectus
durch Acetylcholin, Nicotin und Succinyl -
cholin.
Arch. exper. Path. und Pharmakol. 224, 465 (1955).
18. Gergely, J. :
Studies of Myosin - Adenosine - Triphosphatase.
J. Biol. Chem. 200, 543 (1953).
19. Hamperl, H. :
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der
Pathologischen Anatomie.
Springer - Verlag, Berlin - Göttingen -
Heidelberg, S. 165 (1960).
20. Hanson and Huxley :
The structural basis of contraction in
striated muscle; in : Symp. Soc. Exp. Biol.,
Nr. IX, Fibrous proteins and their biological
significance, S. 228;
Cambridge 1955.
21. Heiland, J. :
Dissertation
Med. Fak. Univ. Marburg / L (1965).

22. Heimsoth, V. H. :
Isolierung von freien Nucleotiden aus der
quergestreiften Muskulatur.
Dissertation
Med. Fak. Univ. Marburg / L (1960).

23. Hermann, L. :
Allgemeine Muskelphysiologie.
Handbuch der Physiologie, Band I, Leipzig:
Vogel 1879.

24. Hohorst, H.-J. :
Metabolitgehalte und Metabolitgleichgewichte in
der quergestreiften Muskulatur der Ratte.
Habilitationsschrift
Med. Fak. Univ. Marburg / L (1963).

25. Hohorst, H.-J., Kreutz, F. H. und Bücher, Th. :
Über Metabolitgehalte und Metabolit - Konzen -
trationen in der Leber der Ratte.
Biochem. Z. 332, 18 (1959).

26. Hurlbert, R. B., Schmitz, H., Brumm, A. F.,
and Potter, V. R. :
Nucleotide Metabolism.
II. Chromatographic separation of Acid - Soluble
Nucleotides.
J. Biol. Chemistry 209, 23 (1954).

27. Ivanov, I. I. und Tor Cinskij, J. M. :
Über die Natur der Kontraktion der Actomyosin -
fäden unter dem Einfluß des Adenosintri -
phosphates.
Biochemija 20, 328 (1955).

28. Kubowitz, F. und Ott, P. :
Isolierung und Kristallisation eines
Gärungsfermentes aus Tumoren.
Biochem. Z. 314, 94 (1943).
29. Lehmann, H. :
Über die Umesterung des Adenylsäuresystems
mit Phosphagenen.
Biochem. Z. 286, 336 (1936).
30. Lohmann, K. :
Über die enzymatische Aufspaltung der Kreatin -
phosphorsäure; zugleich ein Beitrag zum
Chemismus der Muskelkontraktion.
Biochem. Z. 271, 264 (1934).
31. Lohmann, K. :
Über die Phosphatfraktion im Muskel.
Naturwiss. 17, 624 (1929); zit. nach Cretius.
32. Menkes, J. H. und Csapo, A. :
Changes in the Adenosine Triphosphate and
Creatine Phosphate Content of the rabbit uterus
throughout sexual maturation and after ovulation.
Endocrinology 50, 37 (1952).
33. Meyer, E. und Seidel, G. :
Enzymatische Kreatinphosphatbestimmung nach
dem Prinzip des optischen Tests.
Hoppe - Seyler's Z. physiol. Chem.
328, 262 (1962).
34. Oliver, I. T. :
A Spectrophotometric Method for the Determination
of Creatine Phosphokinase and Myokinase.
Biochem. J. 61, 116 (1955).

35. Perry, S. V. :
Relation between chemical and contractile
function and structure of the skeletal
muscle cell.
Physiol. Rev. 36, 1 (1956).
36. Portzehl, H. :
Gemeinsame Eigenschaften von Zell- und
Muskelkontraktibilität.
Biochim. biophys. Acta 14, 195 (1954).
37. Pydzik, T. :
Untersuchungen über das Verhalten der leicht
abspaltbaren Phosphate im Blut und in der
Uterusmuskulatur in bezug auf die
Wehentätigkeit.
Z. Gebh. u. Gyn. 159, 45 (1962).
38. Ranney, R. E. :
Dissociative and contractile reaction of
actomyosin with uridinetriphosphate.
Amer. J. Physiol. 178, 517 (1954 a).
39. Reichel, H. :
Muskelphysiologie.
Springer - Verlag, Berlin - Göttingen -
Heidelberg (1960).
40. Schmitz, H. :
Vorkommen und Bedeutung von freien Nucleotiden
in Zellen und Geweben.
11. Mosbacher Colloquium der Ges. F. Physiol.
Chemie 1960.
Springer - Verlag, Berlin - Göttingen -
Heidelberg.

41. Schmitz, H. :
Isolierung von freien Nucleotiden aus
verschiedenen Geweben.
Biochem. Z. 325, 555 (1954).
42. Schmitz, H. und Eichenberg, H. D. :
unveröffentlicht.
43. Schmitz, H., Hurlbert, R. B., a. Potter, V. R. :
Nucleotide Metabolism.
III. Mono-, Di-, and Triphosphates of
Cytidine, Guanine, and Uridine.
J. Biol. Chemistry 209, 41 (1954).
44. Schmitz, H., Potter, V. R., Hurlbert, R. B.,
and White, D. M. :
Alternative passways of glucose - metabolism I, II.
Cancer Res. 14, 58 u. 66 (1954).
45. Schmitz, H., Schleipen, Th. und Gross, R. :
Freie Nucleotide in normalen menschlichen
Blutplättchen.
Klin. Wschr. 40, 13 (1962).
46. Schmitz, H. und Stein, J. :
unveröffentlicht.
47. Spicer, S. S. und Bowen, W. J. :
Reactions of Inosine- and Adenosinetriphosphates
with Actomyosin and Myosin.
J. Biol. Chem. 188, 741 (1951).
48. Szent - Györgyi, A. :
Recherches sur la contraction musculaire et la

distribution electronique dans les structures vivantes.

La structure chimique du muscle.

Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) 29, 560 (1947).

49. Tanzer, M. L., and Gilvarg, C. :
Creatine and Creatine Kinase Measurement.
J. Biol. Chem. 234, 3201 (1959).
50. Threlfall u. Lehnartz :
Chem. Physiologie, S. 551.
Springer - Verlag, Berlin - Göttingen -
Heidelberg (1959)
51. Turba, F. und Enenkel, H. J. :
Trennung von Abkömmlingen der Adenosintri -
phosphorsäure (ATP) durch Ionophorese in
Filterpapier.
Naturwiss. 38, 189 (1951).
52. Turba, F. und Turba, M. :
Trennung von Abkömmlingen der Adenosintri -
phosphorsäure (ATP) durch Verteilungs -
chromatographie in Filterpapier.
Naturwiss. 38, 188 (1951).
53. Warburg, O. :
Wasserstoffübertragende Fermente.
Verlag Dr. W. Saenger
Berlin 1948.
54. Warburg, O., Christian, W. und Griese, A. :
Wasserstoffübertragendes Co - Ferment, seine
Zusammensetzung und Wirkungsweise.
Biochem. Z. 282, 157 (1935).

55. Weber, H. H. :
Muskelkontraktion und Modellkontraktion.
Biochim. biophys. Acta 7, 214 (1951).
56. Weber, H. H. :
Kontraktile Proteine und Motilität der
Lebewesen.
Naturwiss. 42, 270 (1955).
57. Weber, H. H. :
The motility of muscle and cells.
Harvard Univ. Press Cambridge Massachusetts 1958.
58. Weber, H. H. :
Die molekularen Vorgänge bei der tierischen
Bewegung.
Verh. Dtsch. orthopäd. Ges. 44, 13 (1956).
59. Wollenberger, A., Ristau, O. u. Schoffa, G. :
Eine einfache Technik der extrem schnellen
Abkühlung größerer Gewebestücke.
Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen und
Tiere 270, 399 (1960).

XII. Lebenslauf

Am 14. Oktober 1938 wurde ich, Karl, Ernst, Kurt K a m i n s k i, als Sohn des jetzigen Steueramtmanns a. D. Karl Kaminski und seiner Ehefrau Erna, geb. Schwarzer, in Gerdauen in Ostpreußen geboren. Ich wurde am 12. Februar 1939 evangelisch getauft.

Im August 1944 wurde ich in die Volksschule in Gerdauen eingeschult und besuchte sie bis November 1944. Am 26. Januar 1945 wurden wir aus unserer Heimat vertrieben, konnten aber Ostpreußen erst im September 1948 verlassen. Bis Juni 1949 wohnten wir in Burg b/M., zogen dann nach Huntlosen Kr. Oldenburg und im Juli 1951 nach Oldenburg i/O. Ich besuchte in Burg b/M die 3. Klasse, in Huntlosen die 5. und in Oldenburg die 7. Klasse einer Volksschule. Ostern 1952 wurde ich in die Graf-Anton-Günther-Schule, Gymnasium in Kurzform, aufgenommen. Dort bestand ich am 4. 3. 1959 die Reifeprüfung.

Im SS 1959 begann ich das Medizinstudium an der Philipps - Universität in Marburg, wo ich am 30. 4. 1960 das Vorphysikum und am 30. 10. 1961 das Physikum bestand. Außer einer Unterbrechung im 3. klinischen Semester, das ich an der Universität in München studierte, war ich auch während des ganzen klinischen Studiums an der Universität in Marburg, wo ich am 19. 10. 1965 das Staatsexamen bestand.

XI. Verzeichnis der akademischen Lehrer
=====

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten :

1. Universität Marburg (SS 1959 - SS 1962):
Bock, Braun-Falco, Bücher, Dimroth, Eggstein,
Gedigh, Golenhofen, Groß, F. Hartmann, Hensel,
Hildebrand, Huber, Kessler, Lang, Löhr, Mahr,
Mattes, H. A. Müller, Niessing, Nieth, Oksche,
Petry, Salfeld, Schmid, H. Schmitz, Schwaiger,
Seidel, Siegert, Stein, Vogt, Walcher, Waller,
Wendt, Würterle.
2. Universität München (WS 1962/63):
Bickenbach, Bodechtel, Büngeler, Dontenwill,
Eder, Eyer, Georgii, Löblich, Wiskott, Zenker.
3. Universität Marburg (SS 1963 - WS 1964/65):
Amon, Beckmann, Berendes, Deicher, Dölle,
du Mesnil, Exner, Hamm, Heuser, Hornung, Jacob,
Knauff, Linneweh, Lübbers, Martini, Marx,
Maurath, Neubauer, Sauer, Schleyer, Schölmerich,
Siess, Straub, Streicher.

